

Mapping of reentrant ventricular tachycardia in the rabbit heart

Citation for published version (APA):

Boersma, L. V. A. (1994). *Mapping of reentrant ventricular tachycardia in the rabbit heart*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19940225lb>

Document status and date:

Published: 01/01/1994

DOI:

[10.26481/dis.19940225lb](https://doi.org/10.26481/dis.19940225lb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

In the chronic phase of myocardial infarction in patients, spontaneous ventricular tachycardia is frequently observed. Experimental evidence has been raised that these ventricular tachycardias are based on reentrant activation in thin sheets of surviving muscle overlying the infarct. The anatomic structure of the thin layers of myocardium seems to play an important role in the course of ventricular reentry. So far, it is not well known which types of reentrant excitation can occur in the chronic phase of myocardial infarction in patients. Also, the mechanisms by which programmed electrical stimulation and antiarrhythmic drugs abolish ventricular tachycardia or sometimes aggravate ventricular tachycardia are not well understood. This thesis describes several studies that were performed to determine the characteristics of different types of ventricular reentry that can be induced in thin layers of myocardium. For this purpose we tested the effects of programmed electrical stimulation and several antiarrhythmic drugs on conduction and on ventricular tachycardia in an experimental model.

The histologic and electrophysiologic characteristics of the experimental model used in this thesis are characterized in **chapter 2**. A cryoprocure was developed to destroy the complete right ventricle and the inner layers of the left ventricle in an isolated rabbit heart, resulting in a langendorff-perfused thin layer of ventricular muscle at the epicardial side of the heart. The heart could be electrically stimulated from the outside and the ventricular activation pattern was recorded with 248 electrodes at regular distances of 2.25 mm. The cryoprocure did not change the refractory periods nor their spatial dispersion in the surviving muscle sheet. During slow electrical stimulation the spread of activation in the sheet was uniform but had an ellipsoid shape. In the thin epicardial layer the muscle fibers were arranged parallel to each other. Comparison of the histologic and electrophysiologic data revealed that conduction along the epicardial fiber orientation was about three times faster than conduction transverse to the fiber direction (**chapter 5**). This anisotropy for conduction was even maintained when the conduction velocity in both directions was depressed during high concentrations of potassium.

During rapid electrical stimulation, arcs of local conduction block developed, leading to the induction of reentrant ventricular tachycardia (**chapter 3**). About 60% of these tachycardias terminated spontaneously within less than one minute, usually because the reentrant circuit slowly shifted to the boundary of the heart which annihilated the circulating wave front. Rarely, a new figure-of-eight tachycardia was formed that terminated by conduction block of the circulating waves in the central common pathway. During sustained ventricular tachycardia, micro-electrode recordings showed that when the circulating wave tried to make a sharp turn around the ends of the line of block, a local delay in activation occurred. As a result, the action potentials at the pivoting points were prolonged leading to an excitable gap in all the other parts of the circuit.

In a number of hearts, a fixed anatomic obstacle was created by cryoablation, resulting in a ring of viable myocardium (**chapter 4**). In some segments of the ring conduction was fast because the impulse propagated parallel to the fiber orientation, whereas in other segments the impulse propagated transverse to the fiber orientation with a much slower conduction velocity. Electrical stimulation induced two wavefronts that propagated in opposite directions around the ring until they collided with each other. During early premature stimuli, one of the wavefronts was blocked, enabling the other wavefront to continue unopposed to initiate reentry around the obstacle. This unidirectional

conduction block preferentially occurred during longitudinal impulse propagation. Spatial dispersion in refractoriness did not seem to be of influence. During all tachycardias the revolution time of the circulating wave around the obstacle exceeded the refractory period, resulting in a large excitable gap at all sites of the circuit.

The characteristics of reentry around a functional and an anatomic obstacle were studied by applying single premature stimuli (**chapter 7**). During anatomic reentry a large excitable gap was present at every site in the reentrant circuit and VT could always be reset by a premature stimulus. Three distinct local reset curves were found to identify the relative position of pacing and recording sites in the circuit. Functionally determined reentry was usually not reset by a premature stimulus, despite the presence of a small excitable gap in the circuit. In some cases, this was caused by the fact that the premature wavefront simply failed to enter the reentrant circuit. In the other cases, failure of reset was due to a slowing of conduction of the premature wave inside the circuit, indicating that the gap consisted of partially excitable tissue. The effects of entrainment with a train of closely coupled stimuli on anatomic reentry are described in **chapter 8**. At longer pacing intervals the tachycardia was transiently entrained and resumed its regular pattern after cessation of pacing. At very short pacing intervals, ventricular tachycardia was either terminated, changed in morphology or accelerated. Termination of the tachycardia could be due to complete conduction block of the paced circulating wave or to collision of the paced circulating wave with an antidromic echo-wave. A change in morphology occurred when the direction of propagation of VT was reversed. Acceleration of VT was due to introduction of a second circulating wave inside the same circuit, a phenomenon which was called double-wave reentry. All the interruptions of the tachycardia were preceded by conduction block, which preferentially occurred in the area of slow transverse impulse propagation. Prior to the occurrence of conduction block, local oscillations in interval at the site of block resulted in a short last interval that prohibited propagation of the paced circulating wave.

Chapters 6, 9, and 10 describe the effects of various pharmacological interventions on ventricular tachycardia around an anatomical obstacle. **Chapter 6** discusses the effects of gradually raising the extracellular concentration of K^+ . High K^+ slowed the longitudinal conduction velocity more than conduction velocity in the transverse direction. The cycle length of tachycardia was gradually increased until at very high concentrations of K^+ the tachycardia was terminated. Conduction block of the circulating wave preferentially occurred in a segment where the impulse propagated parallel to the fiber orientation. Class Ic (Flecainide) and class III drugs (RP62719) were also able to terminate ventricular tachycardia around an anatomic obstacle (**chapter 9**). High concentrations of flecainide terminated tachycardia in every heart by a very strong depression of conduction. RP62719 could only terminate some tachycardias by increasing the refractory period at one site in the ring to such an extent that it exceeded the revolution time around the circuit, resulting in conduction block of the circulating wave. Both drugs usually terminated tachycardia by complete conduction block of the circulating wave. However, in some cases micro-reentry of the circulating wave initiated an antidromic echo-wave that collided with the circulating wave and thus terminated tachycardia. **Chapter 9** shows how electrical uncoupling (heptanol), and class Ic (Org7797) and class III (d-Sotalol) drugs changed the excitable gap and the effects of entrainment during anatomic reentry. Heptanol and Org7797 were antiarrhythmic by slowing conduction and increasing the cycle length of ventricular tachycardia. However, since the drugs hardly increased refractoriness, the excitable gap was increased. In contrast to control,

entrainment of ventricular tachycardia could now induce acceleration by double-wave reentry in all hearts. d-Sotalol increased the refractory period more than it increased the cycle length of ventricular tachycardia and thus decreased the excitable gap. As a result, in contrast to control, sustained acceleration of tachycardia by double-wave reentry was no longer possible.

Conclusion

In thin layers of anisotropic myocardium two different types of ventricular tachycardia based on reentrant excitation can be induced. The difference between these two types of tachycardia can be characterized by their response to single premature stimuli. The anisotropic conduction properties of the myocardium play an important role in initiation and termination of reentry around an anatomical obstacle. Interventions that diminish the excitability of the muscle cells preferentially depress longitudinal conduction, whereas uncoupling of the muscle cells preferentially depresses transverse conduction. By testing the effects of programmed electrical stimulation and antiarrhythmic drugs on reentry around anatomic obstacle, several new mechanisms for termination, changes in morphology, or acceleration of ventricular tachycardia have been identified. These results may contribute to our understanding of the characteristics of the reentrant pathway in the chronic phase of myocardial infarction in patients. They may also provide possible mechanisms for the antiarrhythmic and proarrhythmic actions of programmed electrical stimulation and antiarrhythmic drugs in patients.

SAMENVATTING

Het hart is een holle spier die via ritmische contracties bloed door het lichaam pompt. De contractie van het hart komt tot stand door elektrische prikkeling van de hartspiercellen die daarop samentrekken. De elektrische impuls ontstaat in de sinus-knoop in de rechterboezem van het hart en verplaatst zich via de boezems naar de hartkamers. In de verschillende fasen van een hartinfarct kan dit regelmatige activatie patroon van het hart verloren gaan. De ritmestoornissen in de chronische fase van het hartinfarct blijken te berusten op cirkelgeleiding van de elektrische impuls in de hartkamers. Hierbij wordt de impuls als het ware gevangen in een cirkelpad en is de hartfrequentie veel hoger dan normaal, een situatie die wordt aangeduid als kamertachycardie. Het cirkelpad wat aanleiding geeft tot deze kamertachycardie, blijkt te zijn gelokaliseerd in dunne lagen spierweefsel die het hartinfarct hebben overleefd. De anatomische structuur van deze dunne lagen spierweefsel lijkt een belangrijke rol te spelen in het beloop van kamertachycardiën. Ondanks vele studies is het nog niet geheel duidelijk welke vormen van cirkelgeleiding bij patiënten in de chronische fase van een hartinfarct kunnen optreden. Ook is nog niet goed bekend waarom behandeling van kamertachycardie met behulp van elektrische stimulatie of geneesmiddelen al dan niet effectief is en soms zelfs leidt tot een verhoogde kans op ritmestoornissen. De studies in dit proefschrift werden uitgevoerd om te onderzoeken welke vormen van kamertachycardie kunnen optreden in dunne lagen gezond spierweefsel en wat de effecten van elektrische stimulatie en anti-aritmische geneesmiddelen op deze ritmestoornissen zijn.

Om de invloed van de anatomische structuur van het spierweefsel op het beloop van kamertachycardie te onderzoeken, is in ons laboratorium een dierexperimenteel model ontwikkeld wat wordt beschreven in **hoofdstuk 2**. Door middel van een vriestechniek worden de hele rechterkamer en de binnenzijde van de linkerkamer van geïsoleerde konijneharten gedood, zodat er een dunne laag spierweefsel aan de buitenzijde van het hart overblijft. Het hart kan van buitenaf worden geprikkeld en de elektrische activatie van de linkerkamerwand kan worden geregistreerd middels 248 elektroden met een onderlinge afstand van 2.25 mm. Tijdens langzame elektrische stimulatie van de dunne spierlaag, verspreidt de elektrische impuls zich volgens een regelmatig elliptisch patroon. In de dunne spierlaag zijn de hartcellen in lange evenwijdige banen gerangschikt. Vergelijking van het verloop van de spiercellen met het elektrische activatie patroon liet zien dat elektrische impulsgeleiding parallel aan de richting van de spiercellen bijna 3 maal sneller was dan geleiding dwars op deze spiervezelrichting, een verschijnsel dat anisotropie wordt genoemd (**hoofdstuk 5**). Ook wanneer de elektrische impulsgeleiding in beide richtingen werd gedeprimeerd door een verhoging van de kaliumconcentratie in het hart, bleef deze anisotropie bestaan.

Wanneer de dunne anisotrope spierlaag met een hoge frequentie werd geprikkeld ontstond er lokaal geleidingsblok van de elektrische impuls. In alle harten kon daardoor kamertachycardie worden opgewekt, gebaseerd op cirkelgeleiding rondom een lijn van lokaal functioneel geleidingsblok (**hoofdstuk 3**). In 60% van de harten stopte de kamertachycardie spontaan binnen een minuut, doordat de lijn van geleidingsblok langzaam verschoof naar de rand van het hart zodat de circulerende impuls niet meer verder kon geleiden. In de overige harten kon een landurige kamertachycardie worden opgewekt. Onderzoek van het cirkelpad met micro-electroden toonde aan dat de circulerende impuls werd vertraagd op het draaipunt van de lijn van geleidingsblok. Hierdoor waren de hartspiercellen in de overige delen van het cirkelpad al ruim hersteld voordat de

volgende activatie door de circulerende impuls plaatsvond, zodat er op de meeste plaatsen een klein "excitable gap" bestond.

In een aantal harten werd door bevrozing een blijvend anatomisch obstakel in de wand van de linkerkamer gemaakt, resulterend in een ring van spierweefsel (**hoofdstuk 4**). De geleidingssnelheid van de elektrische impuls was niet gelijk in de verschillende delen van de ring. In sommige delen van de ring verliep de impulsgeleiding parallel aan de spiervezelrichting en was de geleidingssnelheid hoog, terwijl in andere delen van de ring trage geleiding optrad omdat de elektrische impuls dwars op de spiervezelrichting voortgeleidde. Tijdens elektrische stimulatie in de ring werden twee golffronten opgewekt die zich in tegenovergestelde richting rondom het obstakel voortbewogen totdat beide golffronten botsten en elkaar uitdoofden. In bijna alle harten bleek dat tijdens zeer vroege elektrische prikkels één van beide golffronten blokkeerde zodat het andere golffront ongestoord kon voortgaan, waardoor kamertachycardie ontstond op basis van cirkelgeleiding rondom het anatomische obstakel. Geleidingsblok trad overwegend op in een deel van de ring waar de elektrische impulsgeleiding parallel was aan de spiervezelrichting. Dit wijst erop dat tijdens vroege prikkels de longitudinale impulsgeleiding minder betrouwbaar is dan de transversale impulsgeleiding.

Het verschil in eigenschappen tussen cirkelgeleiding rondom een anatomisch obstakel en cirkelgeleiding rondom een lijn van functioneel geleidingsblok werd onderzocht door tijdens beide vormen van kamertachycardie vroege elektrische prikkels toe te dienen (**hoofdstuk 7**). Tijdens cirkelgeleiding rondom een anatomisch obstakel was er een groot "excitable gap" omdat de geleidingstijd van de circulerende impuls rondom het obstakel veel langer was dan de tijd die de spiercellen nodig hadden om zich te herstellen van een voorgaande activatie (refractaire periode). Hierdoor konden vroege elektrische prikkels het cirkelpad binnendringen en de kamertachycardie gedurende één cyclus versnellen. Ook tijdens cirkelgeleiding rondom een lijn van functioneel geleidingsblok kon een vroege elektrische prikkel worden toegediend. Het "excitable gap" tijdens deze vorm van kamertachycardie was echter vrij klein en in de meerderheid van de harten kon de kamertachycardie niet kortdurend worden versneld. Tijdens cirkelgeleiding rondom een anatomisch obstakel werd het effect van een reeks vroege prikkels op het verloop van de kamertachycardie getest (**hoofdstuk 8**). Het bleek dat bij hoge stimulatie frequenties, geleidingsblok van één of meerdere gestimuleerde golffronten optrad. Geleidingsblok vond overwegend plaats tijdens transversale impulsgeleiding en werd gefaciliteerd door lokale oscillaties in het interval tussen twee opeenvolgende activaties. Geleidingsblok gaf meestal aanleiding tot het stoppen van de kamertachycardie, hetzij doordat de circulerende impuls compleet werd geblokkeerd ofwel doordat de circulerende impuls botste met een echo-golf uit de tegenovergestelde richting. In een aantal gevallen ontstond er een nieuwe kamertachycardie doordat de richting van de circulerende impuls volledig omdraaide. Soms werd de tachycardie bijna twee maal zo snel doordat er een tweede impuls in hetzelfde cirkelpad ging circuleren, een fenomeen dat "double-wave reentry" werd genoemd.

De **hoofdstukken 6, 9, en 10** beschrijven hoe verhoging van de kaliumconcentratie in het hart en toediening van heptanol en anti-aritmische geneesmiddelen uit de klasse Ic en klasse III groep de geleidingssnelheid tijdens cirkelgeleiding rondom een anatomisch obstakel beïnvloeden. De resultaten in **hoofdstuk 6** laten zien dat een stelselmatige verhoging van de kaliumconcentratie tijdens kamertachycardie, de longitudinale impulsgeleiding sterker vertraagde dan de transversale impulsgeleiding. Door de vertraging van de impulsgeleiding werd de kamertachycardie steeds trager totdat bij zeer hoge kalium-

concentraties de tachycardie uiteindelijk werd gestopt door longitudinaal geleidingsblok van de circulerende impuls. Klasse Ic (flecainide) en klasse III (RP62719) antiaritmische geneesmiddelen bleken ook bij zeer hoge concentraties in staat om cirkelgeleiding rondom een anatomisch obstakel te stoppen (**hoofdstuk 10**). Flecainide kon in ieder hart de kamertachycardie stoppen door de impulsgeleiding zeer sterk te vertragen. RP62719 kon slechts een beperkt aantal kamertachycardiën stoppen door de refractaire periode van de cellen zodanig te verlengen dat deze langer duurde dan de omlooptijd van de circulerende impuls die daardoor niet meer kon voortgeleiden. Bij beide geneesmiddelen kon terminatie optreden door compleet geleidingsblok van de circulerende impuls of door uitdoving van de circulerende impuls door een echo-golf uit de tegenovergestelde richting. In **hoofdstuk 9** wordt beschreven hoe elektrische ont koppeling van de hartspiercellen (heptanol), en klasse Ic (Org7797) en klasse III (d-Sotalol) antiaritmische geneesmiddelen het effect van een reeks snelle prikkels op cirkelgeleiding rondom een anatomisch obstakel veranderen. Heptanol en Org7797 hadden beiden een antiaritmisch effect doordat de geleidingssnelheid van de circulerende impuls afnam waardoor de omlooptijd van de kamertachycardia toenam. Doordat de refractaire periode echter nauwelijks werd verlengd werd ook het "excitable gap" groter met als nadelig gevolg dat nu een tweede circulerende impuls in het cirkelpad paste. In tegenstelling tot de controle omstandigheden kon een reeks snelle prikkels nu de kamertachycardie in alle harten versnellen door het opwekken van "double-wave reentry". d-Sotalol had juist een tegenovergesteld effect op de kamertachycardie doordat het de refractaire periode van de hartspiercellen meer verlengde dan de omlooptijd van de circulerende impuls. Hierdoor werd het "excitable gap" relatief kleiner zodat het niet langer mogelijk was om een langdurige versnelling van de kamertachycardie op te wekken.

Beschouwing

In een dunne laag anisotroop spierweefsel kunnen twee vormen van kamertachycardie op basis van cirkelgeleiding worden opgewekt. Deze vormen zijn te onderscheiden door de verschillende respons tijdens vroege elektrische prikkels. De anisotrope geleidings-eigenschappen in verschillende delen van een anatomische cirkelpad spelen een belangrijke rol bij het starten en stoppen van een kamertachycardie. Interventies die de prikkelbaarheid van de hartspiercellen verlagen werken sterker op de longitudinale impulsgeleiding terwijl transversale impulsgeleiding sterker wordt beïnvloedt door interventies die de elektrische koppeling tussen de cellen verminderen. Door de effecten van geprogrammeerde elektrische stimulatie en anti-aritmische geneesmiddelen op cirkelgeleiding rondom een anatomisch obstakel te testen, werden een aantal nieuwe mechanismen ontdekt die verantwoordelijk kunnen zijn voor het stoppen, veranderen, of versnellen van een kamertachycardie. Deze gegevens kunnen wellicht meer inzicht verschaffen over de aard van het cirkelpad en de kamerritmestoornissen in de chronische fase van het hartinfarct bij patiënten. Daarnaast bieden ze mogelijk enige aanknopingspunten om te begrijpen via welke mechanismen elektrische stimulatie en geneesmiddelen het optreden van kamerritmestoornissen kunnen tegengaan of bevorderen.